

DIE "KÄLTE" - VASOKONSTRIKTION
DER NIERENGEFÄSSE

Konrad Meßmer

1964
=



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548301_0103

Aus der experimentellen Abteilung (Priv. Doz. Dr. W. Brendel)
der Chirurgischen Klinik der Universität München
(Prof. Dr. Dr. h. c. R. Zenker)

DIE "KÄLTE" - VASOKONSTRIKTION
DER NIERENGEFÄSSE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians Universität zu München

vorgelegt von
K o n r a d M e ß m e r
aus
Allensbach

München 1964

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. W. Brendel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. Zenker

Dekan: Prof. Dr. O. Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 11. 1964



Disposition

A	Einleitung	Seite 1
B	Methodik	2
C	Ergebnisse	5
I)	Kältevasokonstriktion bei Kühlung der Hautoberfläche	5
II)	Kältevasokonstriktion bei Kühlung des Nierenarterienblutes	6
III)	Die Beeinflußbarkeit der Kältevasokonstriktion	9
a)	Die Wirkung gekühlten Blutes an der denervierten Niere	9
b)	Vergleich der Wirkung gekühlten arteriellen Blutes mit der Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf die Niere	14
c)	Die Wirkung von Dihydroergotamin auf die durch Adrenalin bzw. Noradrenalin und Blutkühlung hervorgerufene Vasokonstriktion	15
IV)	Die Bedeutung humoraler Faktoren bei der Vasokonstriktion durch Blutkühlung	17
a)	Die Bedeutung von Angiotensin bei der Kältevasokonstriktion	19
b)	Perfusion der Niere in situ mit Blutersatzmittel	21
c)	Die Bedeutung von Serotonin, Adenosin und Adenosinphosphaten bei der Kältevasokonstriktion	21
d)	Kontrollversuche unter Vermeidung der Bluttraumatisierung	24
V)	Zusammenfassung der Ergebnisse	26
D	Diskussion	27
E	Zusammenfassung	32
	Literaturnachweis	34
	Lebenslauf	42

A. Einleitung

Künstliche Hypothermie und extracorporaler Kreislauf haben in der Chirurgie heute besondere Bedeutung gewonnen. Durch Kombination beider Verfahren kann heute eine Unterkühlung des Gesamtorganismus gefahrlos auf Körpertemperaturen unter 20°C durchgeführt werden. Damit verbunden ist eine temperaturabhängige Verlängerung der Wiederbelebenszeit des Gehirns, welche eine Kreislaufunterbrechung von nahezu einer Stunde erlaubt. Eine derart protrahierte Auskühlung homoiothermer Organismen führt jedoch zu eingreifenden, zum Teil noch nicht geklärten Änderungen in der Funktions- und Reaktionsweise einzelner Organe, unter denen der Niere besondere Bedeutung zukommt. Zahlreiche Autoren haben nachgewiesen, daß mit zunehmender Auskühlung eine sich verstärkende Minderdurchblutung der Nieren eintritt.

(Literatur siehe THAUER/BRENDEL 1962).

Diese Abnahme der Nierendurchblutung ist im Falle der Oberflächenhypothermie nicht eine rein druckpassive Reaktion, vielmehr scheint sie eine spezifische Eigenschaft des Nierenkreislaufs zu sein, da sie auch bei extracorporaler Zirkulation mit adäquatem Perfusionsvolumen und konstantem arteriellem Blutdruck gefunden wurde (BORST 1961, ALBRECHT 1962).

Das Auffallende dieser Widerstandssteigerung im Nierenkreislauf aber ist, daß sie selbst in Temperaturbereichen gefunden wird, in denen infolge temperaturbedingter Lähmung des zentralen Vasomotorentonus (BRENDEL 1960) nahezu alle übrigen Kreislaufgebiete eine massive Vasodilatation erkennen lassen. So konnten BORST und ALBRECHT nachweisen, daß die extreme Widerstandssteigerung im Nierenkreislauf auch bei Körpertemperaturen um 10°C besteht.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war, in Tierversuchen zu prüfen, inwieweit diese besondere, sich über den ganzen Bereich reduzierter Temperatur sich erstreckende Widerstandssteigerung im Nierenkreislauf als autonome Leistung der Niere, als Folge extrarenaler Steuerung oder infolge anderer, bekannter vasopressorisch wirksamer Mechanismen erklärt werden kann. Zunehmende klinische Aktualität und Bedeutung gewinnt diese Fragestellung im Rahmen der Organübertragung und Organkonservierung, da bei der Nierentransplantation heute sowohl Spenderorgane hypotherm aufbewahrt, als auch zur Vermeidung ischämischer Schäden während des Transplantationsvorganges hypotherm mit Blut perfundiert werden. (MERRIL et. al. 1963).

B. Methodik

Die vorliegenden Versuche wurden in der Zeit von Januar bis Oktober 1962 an Hunden von 14,3 bis 50,3 kg Körpergewicht ausgeführt. Die Tiere wurden mit Chloralose (0,1 g/kg) narkotisiert und nach Tracheotomie mit einer Starlingpumpe beatmet. Als Relaxans erhielten sie Lysthenon nach Bedarf und für die Dauer der Nierenperfusion 3 mg/kg Heparin. Während des Versuches infundierten wir kontinuierlich Macrodex- oder physiologische Kochsalzlösung. Die Nieren wurden in Rückenlage durch transperitonealen Bauchschnitt freigelegt und der Ureter in seinem oberen Drittel zur Ableitung des Urins kanüliert.

Die Tiere wurden teils in einer Eiswasserwanne oberflächengekühlt, teils lagen sie zur Verhinderung einer Auskühlung des Gesamtorganismus auf einer Wärmematte und wurden durch eine Infrarotlampe angestrahlt.

Die Niere wurde unter verschiedenen Bedingungen stets mit konstantem Perfusionsvolumen durchströmt-.

a) Perfusion der innervierten Niere in situ

Hierzu wurde dem Tier ein partieller extracorporaler Kreislauf angelegt, in welchem das Blut aus der linken A. femoralis von einer Dale-Schuster-Pumpe über einen Wärmeaustauscher in eine "Nierenkanüle" gefördert wurde, die sich von der freigelegten rechten A. femoralis beidseitig in die A. renalis einführen ließ. Der Wärmeaustauscher wurde von einer Gefrierschutzmischung umflossen, deren Temperatur sich über einen Thermostaten leicht regeln ließ. Die "Nierenkanüle" besteht aus rostfreiem Stahl (3/10 mm Wandstärke, Lichtung je nach Hundegröße 3,5 bis 5,5 mm) und besitzt einen seitenständigen Konus zur Druckmessung).

b) Perfusion der denervierten Niere in situ

Es wurde die Niere operativ denerviert, indem sämtliche sichtbaren Nervenfasern und alles zur Niere führende Gewebe durchtrennt wurde, so, daß lediglich der Nierengefäßstiel noch erhalten war. Dieser wurde nach der Methode von HADDY (1956) mit 2 % Procain-Lösung betropft.

c) Perfusion der isolierten Niere

Um auch nervale Einflüsse, die ihren Weg vielleicht über in der Gefäßwand liegende nervöse Strukturen nehmen könnten, sicher ausschalten zu können, wurde in einigen Versuchen einem Tier eine Niere entnommen und von einem Spendertier aus mit dem angegebenen extracorporalen Kreislauf durchströmt. Das venöse Nierenblut wurde dabei durch Heberwirkung in ein Reservoir geleitet und von dort durch eine weitere Pumpe dem Spenderhund über die V. femoralis

wieder zugeführt. Die Nierenarterien waren in diesen Versuchen für 1 - 3 Min. abgeklemmt, die Niere selbst wurde in einem körperwarmen Kochsalzbad gehalten.

Perfusionsschema

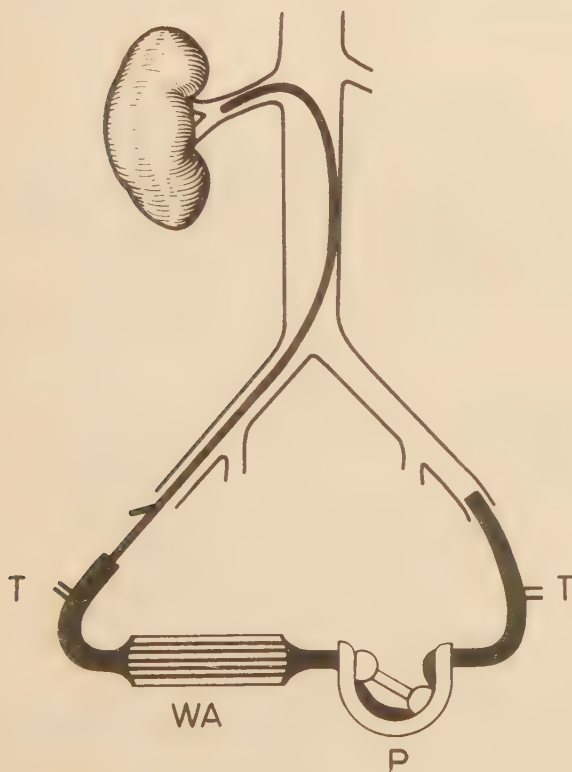


Abb. 1) Schematische Darstellung der Methode der isolierten Nierenperfusion.
(T = Temperatur-meßstelle; WA = Wärmeaustauscher; P = Pumpe).

d) Perfusion der Niere in situ mit Blutersatzmittel

In 9 Versuchen wurde die Niere in situ mit Blutersatzmittel (Rheomacrodex) durchströmt. Hierzu wurde die Versuchsanordnung erweitert:

+) Rheomacrodex 10% der Fa. Knoll, Ludwigshafen (= 10 % wässrige Lösung von Polyglucose mit 0,9 % NaCl).

Es wurde die Nierenvene kanüliert und das Nierenvenenblut in ein Reservoir geleitet, von wo es mittels einer Dale-Schuster-Pumpe in die V. femoralis zurückgeleitet werden konnte. Kurz vor der "Nierenkanüle" war ein Y-Stück in die arterielle Leitung eingeschaltet. Durch dieses konnte das Blutersatzmittel aus einem Vorratsgefäß durch eine Pumpe über einen Wärmeaustauscher in die Nierenkanüle gefördert werden. Wärmeaustauscher und Pumpe hatten in beiden Leitungen gleiches Ausmaß und gleiche Leistung, so daß durch Abklemmen der entsprechenden Leitung eine isovolämische Perfusion mit gleicher Temperatur gewährleistet war.

e) Kontrollversuche mit dem elektromagnetischen Flowmeter

In gesonderten Versuchen wurde ein elektromagnetisches Flowmeter angewandt. Die Versuchsanordnung war so gestaltet, daß auf die Pumpe verzichtet werden konnte. In einem kleinen Bypass floß das Blut hierbei aus der linken A. femoralis durch den Wärmeaustauscher in die Nierenkanüle. Der Flow-Probe-Sensor war an der freigelegten Nierenarterie fixiert.

Messungen

Methodische Vorversuche an der "Nierenkanüle" hatten bei seitenständiger Druckmessung konstante Rückzugskurven ergeben; beim Zurückziehen eines feinen Katheters im Kanülenlumen trat kein meßbarer Druckgradient auf. Der Nierenarteriendruck konnte demnach seitenständig an der verwendeten Kanüle, der Systemdruck in der A. brachialis mittels Statham-Element gemessen und auf einem Kontrastschreiber fortlaufend registriert werden.

Folgende Temperaturen wurden fortlaufend am elektrischen Ellab-Universal-Thermometer abgelesen:

- 1) Oesophagus- und Rektaltemperatur
- 2) Temperatur des arteriellen Körperblutes hinter der A. femoralis links
- 3) Temperatur des Perfusionsblutes nach Passage des Wärmeaustauschers.

Bestimmungsmethoden

Der Serotoninnachweis erfolgte nach der Methode von HARDISTY and STACEY (1955 +).

Zum Nachweis von Adenosin und Adenosinphosphaten (ATP, ADP, AMP) wandten wir die enzymatischen Tests der Fa. Boehringer, Mannheim an (siehe BERGMAYER 1962).

- 4) Die Bestimmungen führte dankenswerterweise Herr Dr. H. Schievelbein, Klin. chem. Abt. der Chir. Univ. Klinik München (Vorstand: Prof. Dr. Dr. E. Werle) aus.

Berechnungen

Nach Versuchsende wurden die Nieren sofort gewogen und mit Hilfe des Nierengewichtes das Perfusionsvolumen in ml/g min berechnet.

In die Berechnung des Nierengefäßwiderstandes wurde der "vield pressure" oder "critical occlusion pressure" nach Angaben von LOCHNER und C. THWAD (1954) und GRUPP und Mitarbeiter (1960) mit 10 mm Hg für die Niere eingebezogen.

C. Ergebnisse

I. Kältevasokonstriktion bei Kühlung der Hautoberfläche

Um die möglichen Ursachen der hypothermen Vasokonstriktion der Nierengefäße aufzuklären, wurde zunächst die Reaktion des Nierenarteriendruckes bei konstanter Durchströmung der Niere mit korperwarmer Blut bei Kühlung der Hautoberfläche durch ein Eiswasserbad in 7 Versuchen an 4 Hunden geprüft. Wegen der unterschiedlichen Benetzbarkeit des Felles der Versuchstiere wurde auf die Bestimmung der mittleren Hautoberflächentemperatur verzichtet. In keinem dieser Versuche wurde gefunden, daß kurz nach Beginn des Küthereizes ein kontinuierlicher Druckanstieg erfolgte, der durch Abbruch des äußeren Kältereizes wieder rückgängig zu machen war. Nach ca. 30 Minuten stellte sich der Nierenarteriendruck auf Werte ein, die im Mittel 60 mm Hg über dem Ausgangsdruck lagen, wobei jedoch von Tier zu Tier und Versuch zu Versuch erhebliche Unterschiede bestanden, die u.E. in unterschiedlicher Narkosetiefe und unterschiedlicher Stärke des Kältereizes begründet sind. In der Abbildung ist eine solche Reaktion dargestellt.

Dabei war auffallend, daß in diesen Versuchen der arterielle Systemdruck trotz des erheblichen Ansteigens des Nierenarteriendruckes sich nicht veränderte, ein Hinweis darauf, daß der allgemeine Kältereiz nicht so stark war, um eine Cole-Pressure-Reaktion (HINTS und BROWN 1936) auszulösen. Die Tatsache, daß trotz dieses relativ geringen Kältereizes der Nierenarteriendruck bei konstanter Temperatur des Nierenarterienblutes einen derartigen Anstieg erfuhr, ist ein weiterer Beweis für die hohe reflektorische Empfindlichkeit des Nierengefäßsystems, die z.B. auch für ischämische Reize (TRUETA 1947; CERLETTI u.a. 1949; ROTHLIN u.a. 1953) bekannt ist. Die reflektorische Natur dieser Widerstandserhöhung im Grund äußeren Kältereizes konnte durch Ausschaltung der Reaktion nach Dearterisierung der Niere nachgewiesen werden. Auf Grund dieser Versuche konnte somit angenommen werden, daß auch bei der hypothermen Widerstandssteigerung im Nierengefäßgebiet nervale reflektorische Mechanismen beteiligt sind. Ob darüber hinaus noch andere, direkte oder indirekte Temperaturwirkungen eine Rolle spie-

len, mußte an Hand von weiteren Versuchen mit Kühlung des Nierenarterienblutes ermittelt werden.

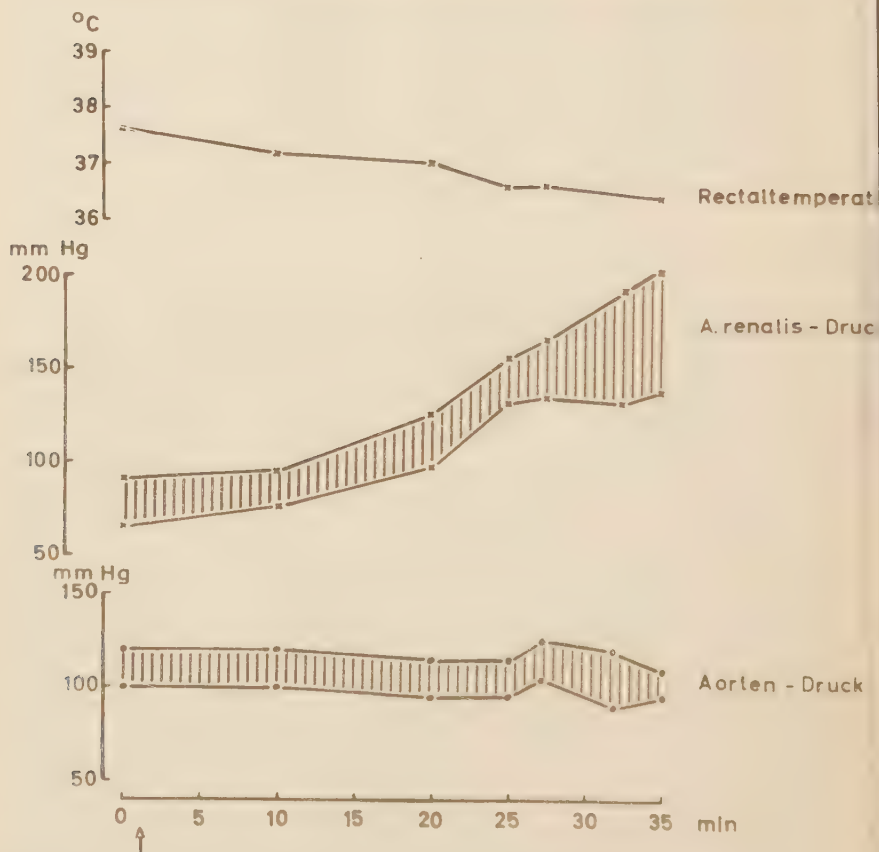


Abb. 2) Das Verhalten von Nierenarteriendruck und Aortendruck bei Kühlung der Hautoberfläche.

II. Kaltevasokonstriktion bei Kühlung des Nierenarterienblutes

Ein wesentlich stärkerer und vor allem rascher einsetzender Druckanstieg in der Nierenarterie wurde bei Perfusion der Niere mit gekühltem Blut gefunden. Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, war dieser Anstieg des Nierenarteriendruckes unabhängig von der Höhe des Perfusionsvolumens und in weiten Grenzen unabhängig von der Temperatur des Perfusionsblutes. Bei Senkung der Temperatur des Nierenarterienblutes um im Mittel 12°C wurde ein Druckanstieg um im Mittel $+90$ mm Hg, was einer Erhöhung des Nierengerätswiderstandes um 120 % entspricht, gefunden.

Tabelle I

Zunahme von Druck und arteriellem Gefäßwiderstand bei Perfusion der innervierten Niere mit gekühltem Blut. Werte aus Versuchen an 13 Hunden. +) = Nierenrinden-Temperatur

Perfusionsvolumen	Bluttemperatur °C	Nierenarteriendruck		Ausgangs - Endwert		Nierengefäßwiderstand	
		Ausgangs mm Hg	Endwert mm Hg	Ausgangs dyn sec cm ⁻⁵	Endwert	Prozentuale Änderung	%
1,00	26,5	50	78	36209	61685		+ 70
1,16	27,2	70	160	31681	79241		+ 150
1,16	12,4	56	190	41735	163191		+ 290
1,34	13,8	48	68	33827	51557		+ 52
1,39	30,9	112	228	92568	197904		+ 113
1,64	21,6	70	135	64718	124009		+ 92
1,65	29,4	104	186	34989	65682		+ 88
1,84	25,1	48	210	41576	218652		+ 425
1,84	28,7	60	125	26797	61574		+ 130
2,00	22,3 +)	95	155	77087	131510		+ 70
2,34	29,6	108	142	42324	56971		+ 35
2,34	34,0	116	186	45759	75962		+ 66
3,20	22,3 +)	124	260	24738	54184		+ 122
3,34	29,7	77	167	24179	60329		+ 150
3,45	28,1	96	248	31042	85945		+ 180
3,88	34,0	95	120	26254	33995		+ 29
3,88	25,7	125	192	35591	56259		+ 58
4,04	30,1	101	205	32878	70384		+ 114
4,34	30,3	90	218	28888	75092		+ 161
4,43	9,1	190	215	48678	55461		+ 14
(2,51)	(25,5)	(92)	(174)	(41080)	(88979)		(+ 120) (M)

Trotz dieser massiven Vasokonstriktion im Bereich der Nierengefäße blieb der arterielle Systemeindruck in allen Versuchen unbeeinflusst, was darauf zurückzuführen sein dürfte, daß die Kühlperioden möglichst kurz gehalten wurden und den Tieren äußerlich Wärme zugeführt worden war. Wie die Abbildung 3 zeigt, ist diese Kältevasokonstriktion durch Erwärmung des Blutes auf Körpertemperatur reversibel. Im dargestellten Versuch wurde die Bluttemperatur von 37°C auf 24°C gesenkt, und nach Erreichen dieser Tiefsttemperatur sofort wieder auf den Ausgangswert erhöht, wobei der Nierenarteriendruck wieder auf seinen Ausgangswert zurückfällt.



Abbildung 3) Rascher Anstieg und rascher Abfall des Nierenarteriendruckes bei Kühlung (bis 24°C) und Wiedererwärmung des Nierenarterienblutes während Perfusion der innervierten Niere mit konstantem Volumen.

Nicht immer war es möglich, durch Erwärmen des Perfusionsslutes auf Körpertemperatur den Ausgangswert wieder zu erreichen, sondern dieser blieb trotz normothermer Verhältnisse auf höherem Niveau, jedoch war auch in diesen Versuchen durch Perfusion mit überkörperwarmem Blut (40 bis 42°C) eine Senkung des Nierenarteriendruckes auf seinen ursprünglichen Wert möglich. Der reversible Druckanstieg in der Niere durch Kühlung des Blutes konnte am selben Präparat mehrfach reproduziert werden. (Siehe Abb. 4).

Nach diesen Befunden muß gefolgert werden, daß die hypotherme Vasokonstriktion der Nierengefäße sowohl reflektorisch auf Grund eines äußeren Kältereizes (siehe Kapitel I) als auch auf Grund eines inneren Kältereizes entstehen kann.

Beim Zustandekommen der Kältevasokonstriktion durch Kühlung des Nierenarterienblutes könnten jedoch verschiedene Faktoren beteiligt sein: Einmal könnte das

Nierengefäßsystem über eine Thermesensibilität verfügen und auf diese Weise durch Reizung von Kaltrezeptoren reflektorisch eine Vasokonstriktion ausgelöst werden. Zum anderen könnte es durch den Kältestress zu einer Ausschüttung von Katecholaminen kommen, wodurch auf humoralem Wege eine Verengung der Nierengefäße eintritt. Es wurden daher Versuche an der denervierten und isolierten Niere mit Kühlung des Perfusionsblutes und mit Adrenalin und Noradrenalin angestellt, um diese beiden Möglichkeiten näher zu analysieren.

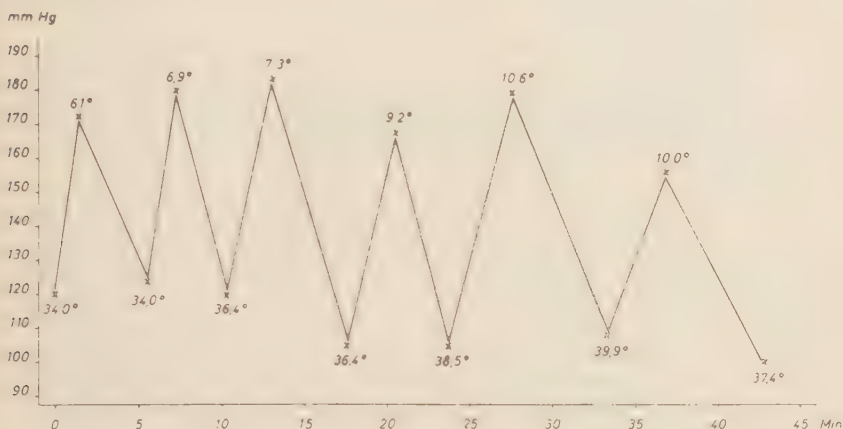


Abbildung 4) Das Verhalten des Nierenarteriendruckes bei innervierter Niere und mehrmaliger, kurz aufeinander folgender Kühlung und Wiedererwärmung des Nierenarterienblutes.

Schematisch nach einem Versuch an einem 28,5 kg schweren Tier. Temperaturangaben jeweils für minimale und maximale Bluttemperatur.

III. Die Beeinflussbarkeit der Kältevasokonstriktion

a) Die Wirkung gekühlten arteriellen Blutes an der denervierten Niere

Wenn nerval-reflektorische Einflüsse auch bei der Vasokonstriktion durch Kühlung des Nierenarterienblutes eine wesentliche Rolle spielen sollten, dann müßte die Blutdruckreaktion im Nierengefäßsystem an der denervierten und isolierten Niere ausgelöscht sein. In 20 Versuchen an 7 Hunden hat sich jedoch gezeigt, daß Denervierung der Niere die Kältevasokonstriktion nicht zu unterdrücken vermag. (Siehe Abbildung 5).

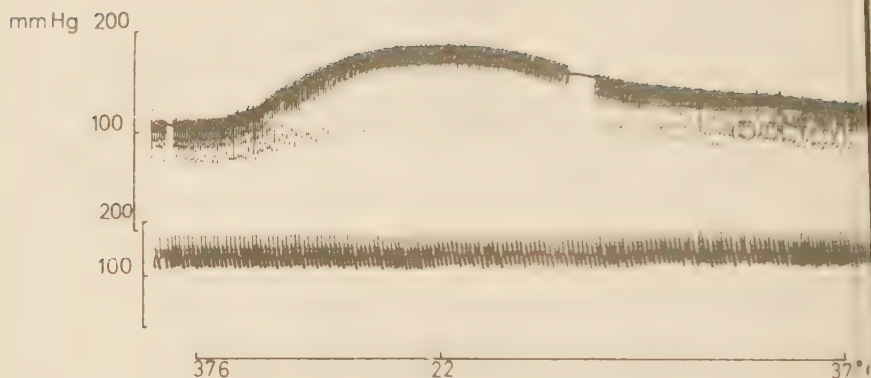


Abbildung 5) Rascher Anstieg und rascher Abfall des Nierenarteriendruckes bei Kühlung und Wiedererwärmung des Nierenarterienblutes während Perfusion der denervierten Niere mit konstantem Volumen.

In der Tabelle 2 sind die Werte von Druck und renalem Gefäßwiderstand dieser Versuche zusammengestellt. Die relative Drucksteigerung von im Mittel 60 mm Hg bei der denervierten und im Mittel 80 mm Hg bei der isolierten Niere, bzw. die prozentuale Zunahme des Nierenarterienwiderstandes von 53 bzw. 90 % erscheint auf den ersten Blick etwas schwächer als die beschriebene Reaktion an der innervierten Niere. Dies könnte jedoch darin begründet sein, daß die Ausgangsdrücke, bzw. Ausgangswiderstände in den Versuchen an der denervierten und isolierten Niere aus methodischen Gründen (Manipulation an der Niere, längere Operationsdauer, usw.) erhöht war. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, daß die relative Abnahme der Reaktion nicht auch durch den Wegfall nervaler Einflüsse bedingt ist.

Aus diesen Versuchen geht jedoch eindeutig hervor, daß der größte Anteil an der Widerstandssteigerung bei Kühlung des Nierenarterienblutes nicht durch nervale Mechanismen bedingt sein kann, es sei denn, man müßte intrarenale Reflexbögen, etwa im Sinne eines Axon-Reflexes annehmen. Größere Bedeutung gewinnt durch dieses negative Ergebnis die zweite Möglichkeit, nämlich die Freisetzung adrenergischer Stoffe bei Kühlung des Nierenarterienblutes. Um die Reaktivität des Nierengefäßsystems auf gefäßaktive Stoffe prüfen und die Vaso-

Tabelle II

Zunahme von Druck und arteriellem Gefäßwiderstand bei Perfusion der denervierten und der isolierten Niere mit gekühltem Blut. Werte aus Versuchen an 7 Hunden. *) = Nierenrinden-Temperatur

Perfusionsvolumen	Bluttemperatur	Nierenarteriendruck	Nierengefäßwiderstand			
ml/g min	°C	Ausgangs - mm Hg	Endwert - mm Hg	Ausgangs - dyn sec cm ⁻⁵	Endwert	Prozentuale Änderung %
Denervierte Niere						
2,00	22,3 +)	185	210	105017	120019	+ 14
2,00	21,2 +)	190	230	107969	131989	+ 22
3,12	27,8 +)	122	166	24259	33835	+ 39
2,34	19,4	183	257	75012	107092	+ 43
2,34	28,0	128	186	51152	76369	+ 49
2,37	9,1	120	178	47720	72857	+ 53
3,12	22,0	106	188	20828	32558	+ 57
3,12	21,2	112	175	22105	35750	+ 61
2,50	8,5	112	193	61207	109805	+ 79
2,37	10,1	108	190	42533	78044	+ 84
2,37	9,1	112	194	44209	82433	+ 86
(2,51)	(18,0)	(134)	(195)	(54728)	(80068)	(+ 53) (N)
Isolierte Niere						
1,00	17,6	160	205	202858	263739	+ 30
2,97	34,2	75	106	14125	20828	+ 48
1,18	9,1	90	132	172528	263101	+ 53
1,84	9,6	72	126	51551	96398	+ 87
1,00	13,2	128	256	159600	332686	+ 108
2,83	9,1	124	264	61446	136937	+ 124
2,25	7,7	80	176	47321	112279	+ 134
2,68	11,7	90	200	43172	102463	+ 135
(1,97)	(14,0)	(102)	(133)	(94075)	(166054)	(+ 90) (N)

konstriktion auf Kältereiz mit der Wirkung bei ... verglichen zu können, wurde daraufhin weiterer ... Dosis von Adrenalin und Noradrenalin getestet, die auch einen ... Druckanstieg im Nierengefäßsystem bewirkt, wie er auf Föhnung des Nierenarterienblutes eintritt.



Abbildung 6) Wirkung von 18 µg Adrenalin bei normotherm perfundierter, innervierter Niere auf den Nierenarteriendruck (obere Kurve) und den Systemdruck (untere Kurve)

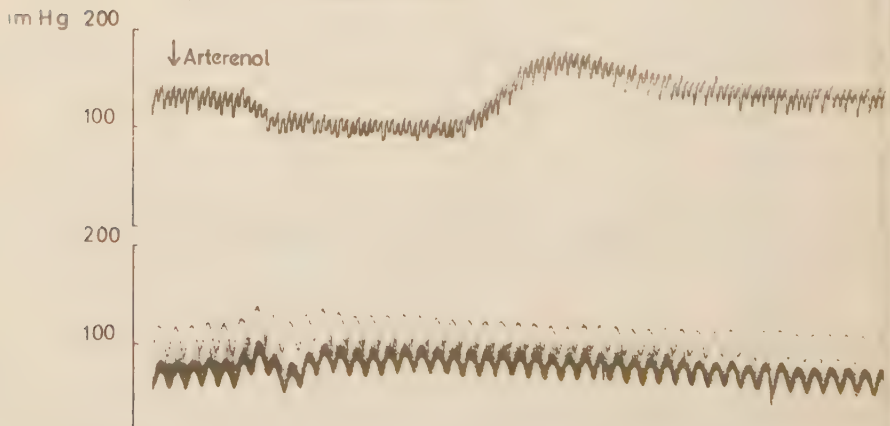


Abbildung 7) Wirkung von 18 µg Noradrenalin bei normotherm perfundierter, innervierter Niere auf den Nierenarteriendruck (obere Kurve) und den Systemdruck (untere Kurve).

T a b e l l e III

Zunahme von Druck und arteriellem Gefäßwiderstand der künstlich perfundierten Niere unter Adrenalin und Noradrenalin bei intravenöser Injektion. Werte aus Versuchen an 6 Hunden. (J = innervierte Niere; D = denervierte Niere; Is = isolierte Niere; A = innervierte Niere bei Adrenalektomie).

Perfu- sions- volumen	Blut- temp.	A d r e n a l i n				N o r a d r e n a l i n			
		Nierenarteriendruck		Nierengefäßwiderstand		Nierenarteriendruck		Nierengefäßwiderstand	
		Ausgangs - Endwert	mm Hg	Ausgangs - Endwert	dyn sec cm ⁻⁵	Ausgangs - Endwert	mm Hg	Ausgangs - Endwert	dyn sec cm ⁻⁵
ml/g min	°C	mm Hg	mm Hg	%	running	mm Hg	mm Hg	%	running
2,50	38,0	108	190	58813	107969 + 84	130	170	71980	95999 + 34 J
2,50	36,7	136	212	75571	121216 + 60	-	-	-	- + - J
1,95	39,2	135	303	67431	158004 + 134	96	208	46364	112119 + 142 J
1,48	27,2	160	240	136059	208597 + 53	160	184	136059	157765 + 16 J
1,48	22,2	192	224	165026	194074 + 18	76	88	59850	70703 + 18 J
2,45	37,9	152	254	85226	146433 + 72	-	-	-	- + - D
2,45	37,5	108	208	58813	118822 + 100	124	248	68389	140368 + 105 D
2,37	38,4	122	178	48598	72857 + 50	114	188	45087	77167 + 71 D
1,90	27,0	212	364	183141	321035 + 76	156	248	132388	215859 + 63 D
2,68	-	144	204	32319	64718 + 100	80	202	37745	103501 + 173 Is
2,83	37,8	70	276	72219	183301 + 154	136	168	67910	85226 + 25 Is
2,83	26,4	148	292	89536	167181 + 78	-	-	-	- Is
1,48	37,8	60	154	45326	130553 + 188	48	100	34474	81635 + 137 A
1,48	23,7	108	212	88897	183141 + 106	104	176	85226	150503 + 76 A
(2,15)	(33,1)	(132)	(236)	(86213)	(155564)(+ 90)	(111)	(180)	(71407)	(117350) (+ 78) (M)

b) Vergleich der Wirkung gekühlten arteriellen Blutes mit der von Adrenalin und Noradrenalin auf die Niere

Unter den gewählten Versuchsbedingungen führte eine Dosierung von $1 \mu\text{kg}$ Adrenalin oder Noradrenalin zu einer der Kältevasokonstriktion vergleichbaren Änderung von Druck und Widerstand im arteriellen Gefäßgebiet der normotherm perfundierten Niere. (Siehe Abbildung 6 und 7, sowie Tabelle 3).

Die Drucksteigerung, die unter diesen Substanzen eintritt, ist jedoch von der Drucksteigerung bei der Kältevasokonstriktion insofern abweichend, als die initiale Reaktion von Adrenalin und Noradrenalin zunächst in einer Abnahme des Nierengefäßtonus besteht - siehe primäre Abnahme des Perfusionsdruckes in Abbildung 6 und 7 - und die eigentliche Vasokonstriktion, d. h. der Druckanstieg erst etwa 2 Minuten nach der Injektion erfolgte. Die primäre Vasodilatation nach Adrenalin und Noradrenalin läßt sich am einfachsten durch primäre Reizung adrenergischer Vasodilatoren erklären, wie sie von FOLKOW und UVNES beschrieben wurden. Trifft dies zu, dann dürfte diese Reaktion an der denervierten oder isolierten Niere nicht mehr auftreten. Tatsächlich haben unsere Versuche gezeigt, daß an der isolierten und denervierten, normothermen und hypothermen Niere nach Adrenalin- und Noradrenalin-Injektion die initiale Vasodilatation fehlt, jedoch der in der zweiten Phase beschriebene Druckanstieg mit gleicher Intensität und mit gleichem zeitlichen Ablauf beobachtet wird wie an der innervierten Niere. (Siehe Abbildung 8 und 9).

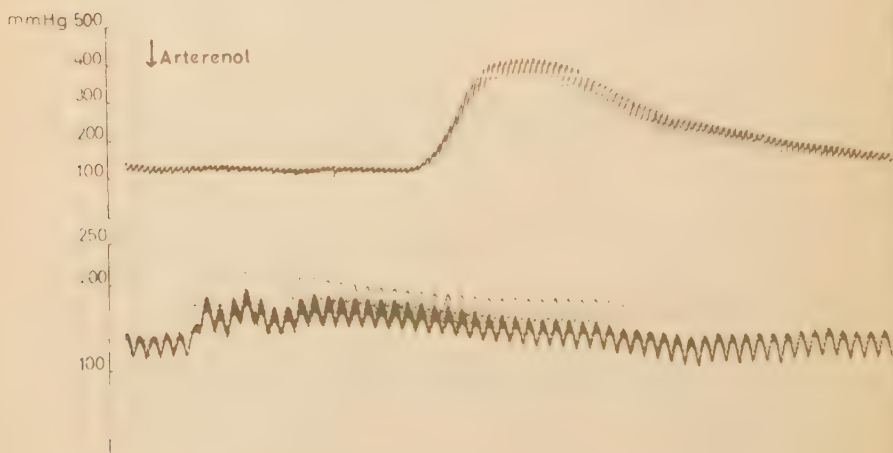


Abbildung 8. Wirkung von $1 \mu\text{g}$ Noradrenalin bei normotherm perfundierter, denervierter Niere auf den Nierenarterien- und Systemdruck



Abbildung 7: Wirkung von 25 mg/kg Adrenalin auf den Nierendruck- und Systemdruck mit gekühltem Blut (27°C) auf den Nierenarterien- und Systemdruck.

Unter diesen Bedingungen gleicht der Blutdruckanstieg der Noradrenalin-Vasokonstriktion völlig aus, das heißt die Wirkung der Noradrenalin-empfindlichen Vasoconstriction ist durch die Vasodilatation durch die Kälteausgangsvasodilatation überhöht. Diese Vasodilatation ist durch die Kälteausgangsvasodilatation überhöht. Die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin durch adrenergisch wirkende Pharmaka in gleicher Weise beeinflusst werden. Zur Klärung dieser Frage wurden daher die weiteren Versuche mit Dihydroergotamin durchgeführt.

c) Die Wirkung von Dihydroergotamin auf die durch Adrenalin bzw. Noradrenalin und Blutkühlung hervorgerufene Vasokonstriktion

Dihydroergotamin in einer Dosis von 0,05 bis 0,1 mg/kg verändert die Widerstandsverhältnisse der Nierengefäße praktisch nicht. Zwar erfolgt bei der ersten Applikation eine kurzdauernde Steigerung des Nierenarteriendruckes, die jedoch meistens innerhalb kurzer Zeit wieder abklingt. Untersucht man während einer bis eineinhalb Stunden nach Dihydroergotamin-Gabe die Wirkung einer gleichen Dosis von Adrenalin und Noradrenalin auf den Nierenarteriendruck, die normalerweise wie erwähnt, zu einer brüskten Drucksteigerung in der Nierenarterien führt, so zeigte sich, daß unter Dihydroergotamin die pressorische Wirkung des Adrenalin und des Noradrenalin völlig unterdrückt ist.

Dies trifft sowohl für die innervierte, als auch die denervierte und isolierte Niere zu. Im Gegensatz dazu wird der Druckanstieg bei Kühlung des Nierenarterienblutes in Gegenwart von Dihydroergotamin nicht unterdrückt, sondern höchstens geringgradig abgeschwächt, wie die Tabelle 4 belegt und wie weiterhin aus der Abbildung 10 ersichtlich ist.

Tabelle IV

Zunahme von Druck und arteriellem Gefäßwiderstand der künstlich perfundierten, isolierten Niere unter Dihydroergo-
nin bei intravenöser Injektion. Werte aus Versuchen an 3 Hunden.

Perfusionsvolumen	Bluttemperatur	Nierenarteriendruck	Nierengefäßwiderstand		
ml/g min	°C	Ausgangs - mm Hg	Endwert mm Hg	Ausgangs - Endwert dyn sec cm ⁻⁵	Prozentuale Änderung %
2,83	7,7	120	168	59291	85226
2,83	8,4	110	162	53945	48518
2,83	8,1	80	100	37745	48518
2,83	8,1	82	124	38783	61446
2,84	11,2	176	240	197744	273953
2,84	11,2	176	236	197744	269165
3,34	10,1	112	174	44209	71102
3,34	11,2	122	176	48598	71980
3,34	11,2	118	190	46843	78044
3,34	12,2	196	344	92807	129276
3,34	10,6	194	320	79800	134463
3,34	10,1	168	224	68548	92807
(3,09)	(10,0)	(138)	(204)	(80505)	(116495)
					(+ 51)
					(M)

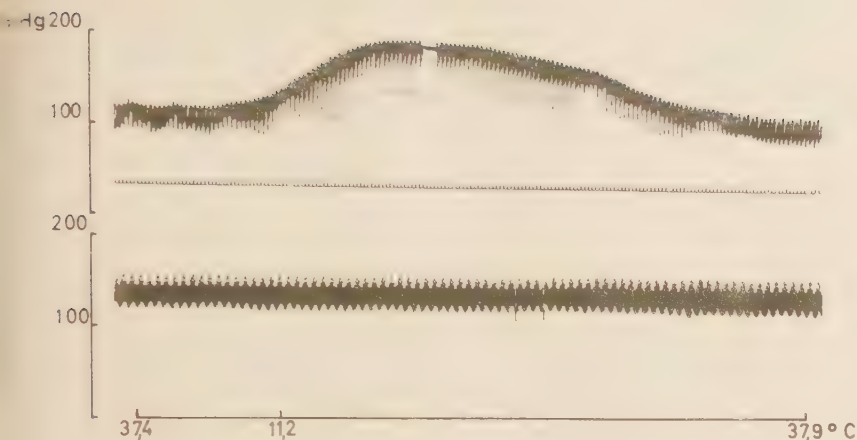


Abbildung 10) Rascher Anstieg und rascher Abfall des Nierenarteriendruckes bei Kühlung und Wiedererwärmung des Nierenarterienblutes während Perfusion der isolierten Niere mit gekühltem Blut unter der Wirkung von 0,1 mg/kg Dihydroergotamin.

Diese Ergebnisse können nur so interpretiert werden, daß die bei Kühlung des Nierenarterienblutes eintretende Vasokonstriktion nicht auf dem Umweg über eine lokale Adrenalin- bzw. Noradrenalin-Ausschüttung oder über einen anderen adrenergischen Mechanismus zustande kommt, sondern daß die Temperatursenkung selbst in die Regulation der Nierendurchblutung eingreift. Das bedeutet, daß es neben einer adrenergischen Konstriktion der Nierengefäße noch eine geben muß, die interessanterweise direkt durch Temperatursenkung ausgelöst wird. Dafür spricht auch, daß sich die vasokonstriktorischen Reize der Kühlung des Nierenarterienblutes und die Adrenalin- bzw. Noradrenalinwirkung summieren können: so konnte in mehreren Versuchen beobachtet werden, daß der auf Blutkühlung einsetzende Druckanstieg in der Nierenarterie durch nachfolgende Adrenalininjektion wesentlich verstärkt wird.

IV. Die Bedeutung humoraler Faktoren bei der Vasokonstriktion durch Blutkühlung

Nachdem die bisher beschriebenen Befunde eindeutig ergeben haben, daß die Vasokonstriktion der Nierengefäße bei Kühlung des Nierenarterienblutes auch nach Ausschaltung nervaler und adrenergischer Mechanismen zustande kommt, bleibt als letzte Möglichkeit die Steigerung des Gefäßtonus in der Niere durch Freisetzung vasoaktiver Substanzen zu erklären. Zur Prüfung dieser Vorstellungen wur-

den daher im Stadium der stärksten Drucksteigerung Nierenvenenblut- und Urinproben abgenommen und diese auf Vorhandensein vasopressorischer Substanzen am Meerschweinchendarm getestet. Das Ergebnis war, daß sich die Kontraktion am Meerschweinchendarm nach Zugabe von Serum (1 ccm) aus dem Nierenvenenblut beträchtlich verstärkte, während die Zugabe von Urin (1 ccm) keine Veränderung der Kontraktionen herbeiführte. (Siehe Abbildung 11).



Abbildung 11) Kontraktion des Meerschweinchendarmes bei Zugabe von Serum des Nierenvenenblutes der isolierten Niere; O = Serum vor Beginn der Kühlung; K = Serum auf dem Höhepunkt der Kühlung; K + TEAC = Serum auf dem Höhepunkt der Kühlung unter der Wirkung von 10 mg/kg Tetraäthylammoniumchlorid. Hy = Testreaktion mit 0,2 Hypertensin. (Siehe auch Kapitel IV A, Seite 29).

Diese Ergebnisse könnten durch den Einwand entkräftet werden, daß die Freisetzung einer kontraktionsfördernden Substanz in Versuchen mit Konstanthaltung der künstlichen Durchströmung der Niere nicht Ursache, sondern Folge der Kontraktion der Nierengefäße sei, insofern, als durch den Perfusionsdruck eine "Auswaschung" von in der Niere vorhandenen gefäßaktiven Stoffen erfolgen könnte. Jedoch haben unsere Versuche ergeben, daß im Nierenvenenblut auch dann eine kontraktionsfördernde Substanz bei Kühlung auftritt, wenn die Steigerung des Nierenarteriendruckes während der Kühlung mit gekühltem arteriellem Blut durch gleichzeitige Herabsetzung des Perfusionsvolumens verhindert wird. Verfündigt man außerdem mit dem aus der Nierenvene bei Kühlung entnommenen und wiedererwärmten Blut sofort nach der Entnahme eine normaltemperierte Niere, so läßt sich ebenfalls eine Vasokonstriktion der Nierenstrombahn erzielen, wenn dieselbe auch geringer ist als bei direkter Kühlung. (Siehe Abbildung 12).

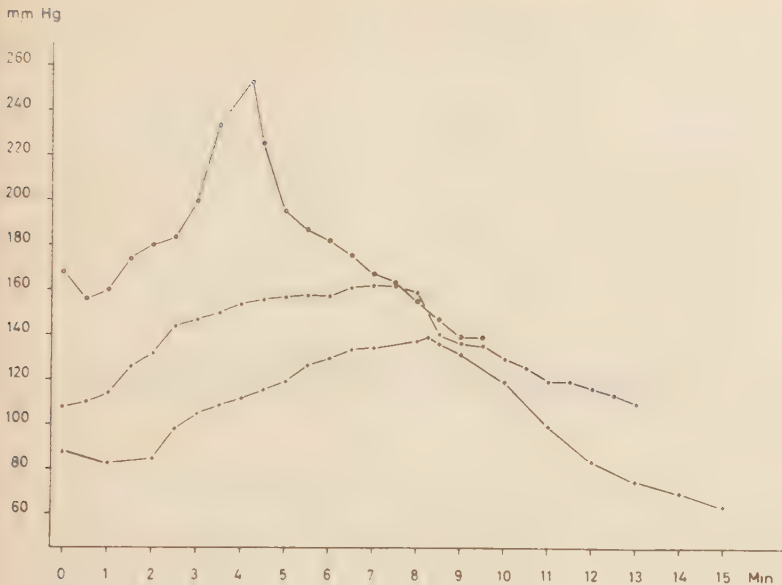


Abbildung 12) Verhalten des Nierenarteriendruckes bei normothermer Perfusion einer innervierten Niere bei konstantem Volumen mit Blut, welches bei vorausgegangener Perfusion mit gekühltem Blut aus der Nierenvene aufgefangen wurde.

Das Auftreten vasokonstriktorisch wirksamer Substanzen im Nierenvenenblut bei Kühlung wäre sowohl durch eine Kälteaktivierung humoraler Substanzen denkbar, oder aber auch - weit wahrscheinlicher - durch temperaturabhängige Hemmung von Inaktivatoren pressorischer Substanzen. Im Hinblick auf die letztere der beiden Hypothesen wurde zunächst Angiotensin (Hypertensin) (PAGE and TAYLOR 1947) geprüft.

a) Die Bedeutung von Angiotensin bei der Kältevasokonstriktion

Angiotensin bewirkt an den Nierengefäßen eine starke Vasokonstriktion. Die Injektion von 1 γ /kg Hypertensin in das Perfusionsblut ergab Druckkurven, welche denen bei Kühlung des Nierenarterienblutes gewonnenen recht ähnlich sind. (Siehe Abbildung 13).

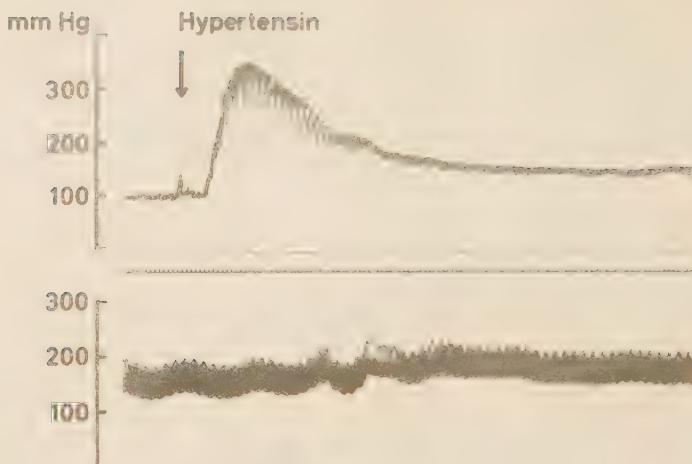


Abbildung 13) Das Verhalten von Nierenarterien- und Systemdruck bei Injektion von 14/kg Hypertensin in die Nierenarterie; normotherme Perfusion der innervierten Niere mit konstantem Volumen.

Das Vorhandensein von Angiotensin im Nierenvenenblut versuchten wir daraufhin anhand der Befunde von PAGE and TAYLOR indirekt zu beweisen. Nach diesen Autoren kann die pressorische Angiotensinwirkung durch hohe Dosen von Tetraäthylamoniunchlorid (TEAC) beträchtlich verstärkt werden. In einigen Versuchen wurde daher unmittelbar vor der Kühlung eine hohe Dosis TEAC (10 mg/kg) langsam intravenös injiziert und dann im Stadium der stärksten Drucksteigerung Proben von Nierenvenenblut entnommen. Unter diesen Bedingungen zeigte sich eine Verstärkung der Kontraktionen des Meerschweinchen-darms im Vergleich zu Versuchen ohne TEAC. (Siehe Abbildung 11, Seite 18). Dennoch zeigten die weiteren Untersuchungen, daß es sich bei der gesuchten Substanz nicht um Angiotensin handeln kann: WERLE et. al. (1957, 1960/61, 1961, 1962) beschrieben mit dem WMS (= reninähnliches Enzym aus der Glandula submaxillaris der weißen Maus) ein Prinzip zur Verhinderung der Angiotensinwirkung. Durch die einmalige intravenöse Injektion von WMS, dessen Wirkung sich auf das mit dem Angiotensinogen identische WM-Tensinogen als Substrat bezieht, wird das gesamte im Versuchstier kreisende Angiotensinogen verbraucht (WERLE et. al. 1962), d.h. es kann nicht mehr zum pressorisch wirksamen Angiotensin II aktiviert werden.

Tatsächlich konnte nach intravenöser Injektion von WMS die in Abbildung 10

ersichtliche Reaktion auf Hypertensin vollständig unterdrückt werden. In drei speziellen Versuchen an mit WMS vorbehandelten Tieren führte jedoch die Kühlung des Nierenarterienblutes noch immer zum beschriebenen Vasokonstriktionsphänomen.

Somit mußte Angiotensin als wesentliche Ursache der Kältevasokonstriktion ausgescheiden.

In der Literatur finden sich weiterhin Angaben über Veränderungen der renalen Hämodynamik durch Substanzen, welche aus Blutzellen durch verschiedenste Einflüsse frei werden können (DE MARIA 1955, 1960, 1961; NIZET et. al. 1957), so auch durch die Bluttraumatisierung bei Anwendung eines partiellen oder totalen Bypass (HOLLENBERG et. al. 1963; DE WALL et. al. 1959; SARAJAS et. al. 1959). Es lag deshalb nahe zu prüfen, ob die Kältevasokonstriktion der Nierengefäße an Blut als Perfusat gebunden ist, was anhand von Versuchen mit Blutersatzmittel durchgeführt wurde.

b) Perfusion der Niere in situ mit Blutersatzmittel

Eine erweiterte Versuchsanordnung (siehe Methodik) ließ zu, die Niere in situ wechselweise mit temperierbarem Blut oder Blutersatzmittel zu perfundieren. Die Tabelle V zeigt die Ergebnisse aus 9 Versuchen mit Rheomacrodex: Bei Senkung der Temperatur der Perfusionsflüssigkeit im Mittel auf $6,3^{\circ}\text{C}$ wurde ein Druckanstieg um im Mittel 37 mm Hg, was einer Erhöhung des Nierengefäßwiderstandes um 41 % entspricht, gefunden. Die Perfusion der Niere mit gekühltem Perfusionsmittel führt demnach zu einer geringeren Erhöhung des Nierengefäßwiderstandes als die Perfusion mit gekühltem Blut, wobei eine Erhöhung des Drucks um im Mittel 82 mm Hg auftrat, (siehe Kapitel II). Dabei ist allerdings noch zu berücksichtigen, daß in den Rheomacrodex-Versuchen keine völlige Auswaschung des Blutes aus der Niere und dem Perfusionssystem zu erreichen war, so daß die geringere Druckerhöhung auf die Beimengung von Blutbestandteilen zurückgeführt werden kann.

Die Verminderung der Kältevasokonstriktion bei Perfusion mit Rheomacrodex spricht also eindeutig für die Bedeutung von aus dem Blut kommenden vasokonstriktorisch wirksamen Substanzen.

c) Die Bedeutung von Serotonin, Adenosin und Adenosinphosphaten bei der Kältevasokonstriktion

Unter den Substanzen, welche durch verschiedenste Einflüsse aus den Blutzellen frei werden, wird besondere Bedeutung beigemessen dem Serotonin (5 - Hydroxytryptamin), sowie dem Adenosin und den Adenosinphosphaten ATP, ADP und AMP, welche alle infolge Bluttraumatisierung freigesetzt werden können. Aus den gegenüber traumatischen Einflüssen sehr empfindlichen Thrombozyten wird

Tabelle V

Zunahme von Druck und arteriellem Gefäßwiderstand bei Perfusion der innervierten Niere in situ mit gekühltem Rheo-macrodex. Werte aus Versuchen an 9 Hunden.

Perfusionsvolumen	Temperatur des Perfusates	Nierentendruck	Nierengefäßwiderstand			
ml/g min	°C	Ausgangs - mm Hg	Endwert mm Hg	Ausgangs - dyn sec cm ⁻⁵	Endwert	Prozentuale Änderung %
2,01	3,3	120	160	97533	133000	+ 36
2,01	5,6	106	155	85120	124133	+ 45
2,01	13,2	120	184	97533	154280	+ 58
2,39	5,8	87	128	54862	84075	+ 53
2,39	6,8	124	160	81255	106875	+ 31
1,53	5,6	66	87	52574	72289	+ 37
1,53	4,6	63	90	49757	75105	+ 50
2,16	4,6	90	112	57000	72675	+ 27
2,16	7,2	99	132	63412	86977	+ 37
(2,02)	(6,3)	(97)	(134)	(71001)	(101039)	(+ 41) (M)

nach HUMPHREY and JAUQUES (1954) neben Histamin vor allem Serotonin frei, dessen vasokonstriktorische Wirkung an der Kaninchenniere 1959 von EMANUEL et. al. und an der Rattenniere von TAKACS and VAJDA (1963) nachgewiesen wurde. In unseren Versuchen an der Hundenniere fanden wir ebenfalls einen starken Anstieg des Nierenarteriendruckes bei Zugabe von Serotonin (1 - 3 μ /kg) in das Perfusionsblut. Dieser Effekt des Serotonin ließ sich durch den Serotoninantagonisten Methysergid ⁺) aufheben bzw. verhindern. Die Kältevasokonstriktion dagegen wurde durch Methysergid nur wenig beeinflusst. Dieser Befund spricht daher gegen Serotonin als alleinige Ursache der Kältevasokonstriktion. Sollte Serotonin durch eine Bluttraumatisierung, welche im Wärmeaustauscher und in der Blutpumpe denkbar wäre, aus den Thrombozyten freigesetzt werden, so müßte sich außerdem eine Differenz im Serotoningehalt vor und hinter dem Kühl-Pump-System nachweisen lassen. Eine Vermehrung hinter dem Kühl-Pump-System konnten wir in Versuchen, bei denen der Serotoninspiegel bestimmt wurde, jedoch nicht nachweisen. Der Serotoningehalt im gekühlten Blut, welches das System passiert hatte, war sogar niedriger als im normothermen Blut.

Schließlich blieben noch die Wirkung des Adenosin und seiner energiereichen Phosphate als Kausalfaktoren der Kältevasokonstriktion in Betracht zu ziehen:

ALBRECHT (1962) führt Adenosin als mögliche Ursache für die Entstehung einer Kältevasokonstriktion der Nierengefäße an; er stützt sich dabei auf die Beobachtung BRETSCHNEIDER's, wonach "an der Niere eine außerordentlich starke vasokonstriktorische Wirkung kleiner Adenosindosen" (Reduktion der Nierendurchblutung um 20 % bei Applikation von 10 mg Lacarnol ⁺⁺) auftritt. In den eigenen Versuchen fanden sich nach Injektion von sowohl Lacarnol (1 ccm) als auch von Adenosin ⁺⁺⁺) (1 - 3 μ /kg) Druckkurven, welche große Ähnlichkeit mit denen aufweisen, welche bei Blutkühlung und auch bei Injektion von Angiotensin gefunden wurden.

(Siehe Abbildung 14).

+) Handelsname Deseril. Der Fa. Sandoz AG, Basel danken wir für die Überlassung der Versuchsmengen.

++) Lacarnol (Nucleosidpräparat) der Fa. Hoechst, Frankfurt

+++) Adenosin, Reinsubstanz der Fa. Boehringer, Mannheim

Versuche, in dem aus der Niere bei Kühlung entnommenen Venenblut erhöhte Adenosin- oder Adenosinphosphat-Spiegel mit Hilfe der Enzymtests für Adenosin, ATP, ADP und AMP (siehe BERGMEYER 1962) nachzuweisen, erbrachten jedoch alle ein negatives Ergebnis. Ebenso war keine Differenz im Adenosin- und Adenosinphosphatgehalt vor und nach Passage des Kühl-Pump-Systems festzustellen. Vorausgesetzt, daß die angegebenen Enzymtests überhaupt in ausreichender Empfindlichkeit reagieren, muß aus diesen Befunden also auch Adenosin oder seine Phosphate als Ursache für die Kältevasokonstriktion abgelehnt werden. Es bleibt allerdings - die recht unwahrscheinliche - Möglichkeit offen, daß der Nierenkreislauf in Kälte auf Adenosin derart sensibel reagiert, daß schon kleine, sich dem Nachweis entziehende Konzentrationen, eine Kältevasokonstriktion herbeiführen können.

d) Kontrollversuche unter Vermeidung der Bluttraumatisierung

Wenn durch Traumatisierung des Blutes frei werdende Substanzen wie Serotonin, Adenosin und Adenosinphosphate - und sei es wie oben ausgeführt in geringen Konzentrationen - trotz der oben angeführten negativen Befunde als Ursache für die Kältevasokonstriktion der Nierengefäße in Frage kommen sollten, dann müßte eine Kältevasokonstriktion ausbleiben, oder wenigstens stark abgeschwächt sein, wenn die Nierenkühlung ohne Traumatisierung des Blutes erfolgt.

Um dies nachzuweisen, wurde in einer besonderen Versuchsserie, auf die in der Methodik angegebene Weise, die Niere ohne Verwendung einer traumatisierenden Blutpumpe gekühlt und die Reaktion des Nierenkreislaufs durch Messung des Stromvolumens mit einem elektromagnetischen Flowmeter kontrolliert. Es zeigte sich, daß auch unter diesen Umständen bei Kühlung des Nierenarterienblutes bei konstantem Systemdruck eine Abnahme des Stromvolumens in der Nierenarterie, d.h. eine Steigerung des Nierengefäßwiderstandes eintrat. Diese Befunde zeigten somit abschließend, daß die bereits in den Kapiteln IV b und c geäußerten Zweifel an der Bedeutung der durch Bluttraumatisierung frei werdenden Substanzen wie Serotonin und Adenosin zurecht bestehen, so daß entweder eine unbekannte Substanz allein oder allenfalls mehrere Teilfaktoren zur Erklärung der Kältevasokonstriktion herangezogen werden müssen.

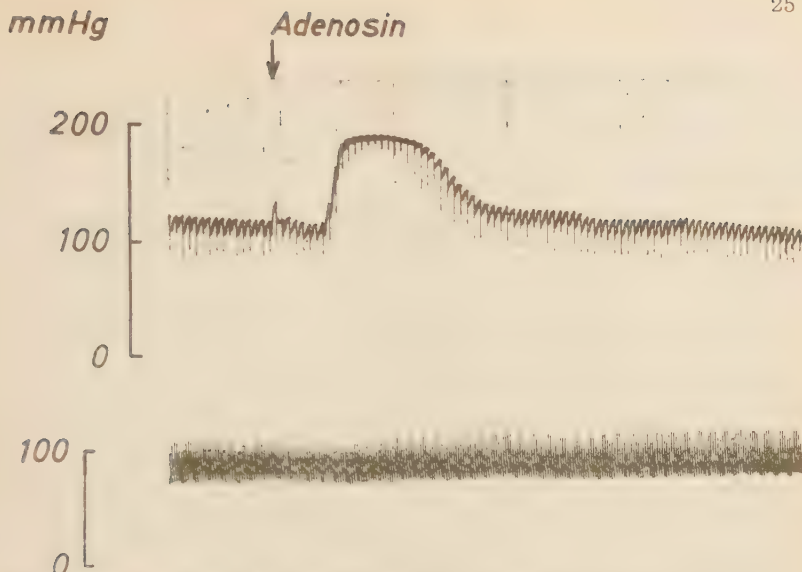


Abbildung 14) Das Verhalten des Nierenarterien- und Systemdruckes bei Injektion von 3 μ kg Adenosin in die Nierenarterie; normotherme Perfusion

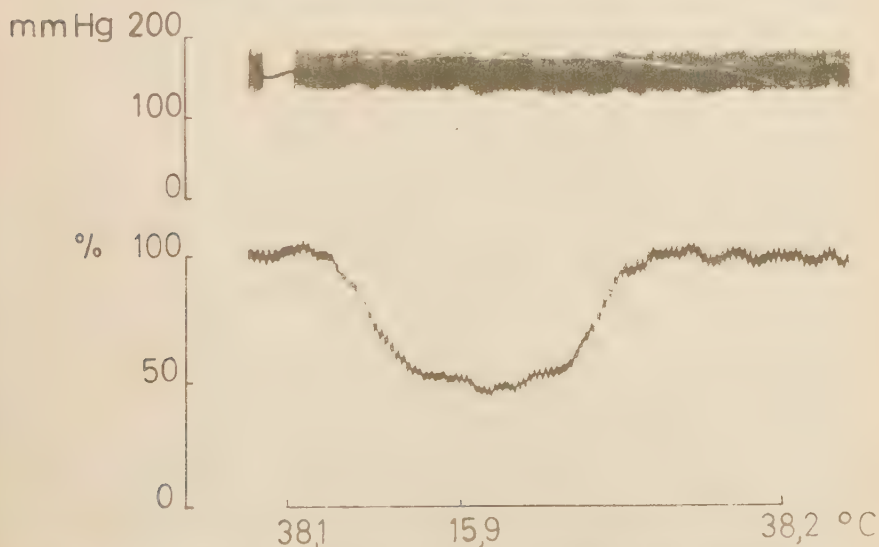


Abbildung 15) Verhalten der Nierendurchblutung (A. renalis) bei konstantem Perfusions- (System)-Druck (A. brachialis) bei schneller Kühlung und Wiedererwärmung des Nierenarterienblutes.

V. Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend ergibt sich auf Grund der besprochenen Versuche, daß an der Hypothermen Vasokonstriktion der Nierengefäße mehrere Kältereaktionen beteiligt sein können.

1. bewirkt schon der äußere Kältereiz auf die Haut bei normaler Bluttemperatur auf nerval reflektorischem Wege eine Vasokonstriktion der Nierengefäße.
2. kann außerdem durch die mit dem Kältestress einsetzende Adrenalin- bzw. Noradrenalinausschüttung eine bruske Steigerung des Widerstandes in der Nierenstrombahn eintreten.
3. ruft eine stärkere Temperatursenkung des Nierenarterienblutes unabhängig von den unter 1. und 2. genannten Reaktionen über die Freisetzung vasopressorischer Substanzen eine Widerstandssteigerung hervor. Für diese Art der Kältevasokonstriktion dürften eindeutig humorale Faktoren verantwortlich sein; bekannte Stoffe wie Angiotensin, Serotonin, Adenosin und Adenosinphosphate scheiden dabei jedoch als alleinige und wesentliche Ursachen aus.

Diskussion:

Die in der Einleitung aufgeworfene Frage nach den Ursachen der extremen Widerstandssteigerung der Nierengefäße in Hypothermie kann auf Grund der vorliegenden Ergebnisse beantwortet werden. Sie erklärt sich aus dem Zusammenwirken indirekter und direkter Einflüsse der Temperatursenkung auf die Vasomotorik der Nierengefäße. Bei der Oberflächenhypothermie dürfte dabei eine Causalkette in der Weise bestehen, daß der primär auslösende Mechanismus die Reizung der Kaltrezeptoren der Hautoberfläche darstellt. Auf Grund des Kältereizes kommt es bei noch unveränderter Kern- bzw. Bluttemperatur bereits zu einer Vasokonstriktion der Nierengefäße auf dem Wege der reflektorischen Steigerung des Vasomotorentonus und gleichzeitiger Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin (Stressreaktion). Sinkt infolge des fortgesetzten Wärmeentzuges die Bluttemperatur schließlich ab, so tritt als zusätzlich vasokonstringierender Effekt die lokale Freisetzung von vasopressorischen Substanzen in der Niere hinzu, was in den vorliegenden Versuchen erstmals nachgewiesen wurde. So eindeutig dieser Befund ist, so schwer ist er zu erklären. Im allgemeinen werden mit sinkender Körpertemperatur alle stoffwechselaktiven Funktionen temperaturabhängig gehemmt. (RGT-Regel; Arrhenius'sche Gleichung). Dies ist für alle Lebensvorgänge in Hypothermie nachgewiesen. Es ist daher schwer vorstellbar, daß durch Kühlung des Nierengewebes die sekretorische Leistung irgendeiner Zelle - etwa des juxtaglomerulären Apparates - sich nicht nach der RGT-Regel richten sollte und bei Senkung der Temperatur aktiviert werden könnte. Vielleicht kann hier die Hypothese weiterhelfen, daß bei Senkung der Bluttemperatur nicht die Aktivierung, sondern die Hemmung eines Prozesses im Vordergrund steht. So ist z.B. denkbar, daß ein normalerweise in der Niere vorhandenes oder produziertes Enzym, das die Wirkung lokaler, pressorisch wirkender Substanzen zunichte macht, bei Senkung der Bluttemperatur ausfällt. Der von uns gelieferte Nachweis einer vasokonstriktorisch wirkenden Substanz im Nierenvenenblut wäre nach dieser Theorie nicht Zeichen der vermehrten Produktion, sondern der verminderten enzymatischen Inaktivierung dieser Substanz.

Als diese Substanz vermuteten wir zuerst Angiotensin; dabei müßte also die Angiotensinase mit sinkender Nierentemperatur stärker gehemmt werden. Unterschiedliche Temperaturkoeffizienten verschiedener Enzyme sind mehrfach nachgewiesen worden (BEATON and OMRE 1961). Der erbrachte Nachweis einer vasokonstriktorisch wirkenden Substanz im Nierenvenenblut widerspricht einer Interpretation der Vasokonstriktion als Folge einer rein myogenen Kälteeinwirkung auf die Nierengefäße, gleichwohl eine analoge Interpretation für andere Organe besteht. So führen GOETZ et. al. (1963) die Erhöhung des Widerstandes in den Pulmonalgefäßen bei selektiver Kühlung der Hundelunge auf die direkte Kälteeinwirkung auf die Lungengefäße zurück. Eine reflektorische Senkung des System-

drucks, wie sie GOETZ et. al. bei selektiver Lungenkühlung fanden, tritt bei der isolierten Nierenkühlung nicht ein. Wir können unsere Befunde also nicht als druckpassive Reaktion der Nierengefäße interpretieren. Außerdem wäre bei einer rein myogenen Kältewirkung auf die Nierengefäße auch eine Widerstandssteigerung bei Perfusion mit Blutersatzmittel zu erwarten gewesen. Gleichzeitig ergaben diese Versuche, daß das Phänomen der Kältevasokonstriktion sehr komplex ist. Die höchste Drucksteigerung findet sich nur bei Perfusion mit gekühltem Blut. Da bei unserer Versuchsanordnung eine Traumatisierung durch das Kühl-Pump-System denkbar war, versuchten wir die Kältevasokonstriktion durch Freisetzung vasopressorisch wirksamer Substanzen aus den Blutzellen zu klären. Für Serotonin, welches durch enzymatische Decarboxylierung aus 5-Hydroxytryptophan entsteht, als auch für Adenosin, welches durch die Adenosindesaminase (ADA) abgebaut wird, wäre eine Erklärung mittels verschiedener Temperaturkoeffizienten möglich gewesen, wobei im Falle des Serotonin eine schnellere Decarboxylierung, im Falle des Adenosin eine langsamere Desaminierung hätte stattfinden müssen. Durch diese Stoffe wäre eine Erklärung der Differenz der Druckwerte bei Perfusion mit Blut und Blutersatzmittel möglich. Wirksame Konzentrationsänderungen von Serotonin und Adenosin konnten aber nicht nachgewiesen werden. Einen indirekten Ausschluß erbrachten sodann die Versuche mit einem elektromagnetischen Flowmeter, bei denen eine Vasokonstriktion stattfand, obwohl die Bluttraumatisierung auf ein Minimum herabgesetzt war. Trotzdem muß aber festgestellt werden, daß gekühltes Nierenvenenblut pressorisch wirkende Substanzen enthält, welche die beobachtete Vasokonstriktion bewirken müssen. Daß eine Freisetzung humoraler, pressorisch wirksamer Substanzen in der Niere möglich ist, vermuten auch HINSHAW et. al. (1963).

Nach HOLTZ (1959) kommt für eine Regulation der Durchblutung vor allem bei tätigen Organen das Primat den humoralen Faktoren zu, indem hierbei im Tätigkeitsstoffwechsel dauernd entstehende humorale Faktoren für die Regulation der Durchblutung wichtiger sind, als die Gefäßinnervation. Unsere Ergebnisse der Untersuchung der renalen Hämodynamik bei Hypothermie stehen somit in Einklang zu dieser Auffassung.

Neben diesen besprochenen Faktoren dürfte bei der tiefen Hypothermie die temperaturabhängige Zunahme der Blutviskosität (BULLARD 1959; OVERBECK 1961a 1962b; VADOT 1961; BONHOEFFER und EIGLER 1961; PEIPER 1962; PEIPER und BONHOEFFER 1962) die Auswirkungen der oben genannten Mechanismen noch verstärken. Jedoch haben bereits die Untersuchungen von LEVY (1959) und HARVEY (1959) an der isolierten Niere ergeben, daß die Reduktion der Nierendurchblutung bei Perfusion unter konstantem Druck nicht allein auf den Einfluß der Blutviskosität zurückzuführen sein kann. Die erhebliche, durch die gemessene

Viskositätssteigerung des arteriellen Blutes nicht erklärbare Steigerung des Nierengefäßwiderstandes, läßt sich also nur durch das Auftreten vasopressorischer Substanzen erklären.

Als ein weiteres auslösendes Moment für die Vasokonstriktion der Nierengefäße werden in der Literatur mechanische Einflüsse beschrieben. So kann eine Vasokonstriktion der Nierengefäße durch Abklemmen oder Kanülieren des Ureters von der Blase aus, oder auch durch Kanülieren der A. renalis herbeigeführt werden. (MUKHERJEE 1957; HIX und KEHL 1958; HELANDER et. al. 1958; HINSHAW et. al. 1960, 1961). Solche Ursachen können jedoch zur Deutung der Kältevasokonstriktion in den eigenen Versuchen nicht herangezogen werden, da nach Kanülierung der A. renalis bei normothermer Perfusion der sich einstellende Druck mit dem vorgegebenen Perfusionsvolumen einerseits gut korreliert war, andererseits bei der Kanülierung des Ureters keine Drucksteigerung im Nierengefäßgebiet beobachtet wurde. Lediglich bei besonders schwierigen operativen Verhältnissen, z.B. bei der Denervierung ließ sich ein Ansteigen des Ausgangstonus nicht immer vermeiden.

Die letzte, noch zu diskutierende Möglichkeit für eine Steigerung des Nierengefäßtonus aus mechanischen Gründen, nämlich eine Erhöhung des Druckes in der Nierenvene (SCHWADT 1956; HADDY 1956; HADDY et. al. 1958; LEVY 1958; HINSHAW and WORTHEN 1961) schied in unseren Versuchen aus, da bei der Niere in situ die Nierenvene nicht beeinflußt und bei der isolierten Niere sogar eine hydrostatisch bedingte Reduktion des Nierenvenendruckes bestand. Es besteht somit kein Anhaltspunkt für die in den vorliegenden Versuchen bei den verschiedensten "Kälteeinflüssen" beobachtete Widerstandssteigerung in der Nierenstrombahn andere, als die oben angeführten Mechanismen verantwortlich zu machen. In der Tabelle VI sind Angaben aus der Literatur zusammengestellt, aus denen die Temperaturabhängigkeit der Widerstandssteigerung im Gebiet der A. renalis eindeutig hervorgeht. Die von BORST (1961), MORALES et. al. (1957) und MOYER et. al. (1957) bei tiefer Auskühlung gefundene Zunahme des Nierengefäßwiderstandes liegt in der Größenordnung der eigenen Versuche. Lediglich LEVY (1958) scheint an der isolierten Niere bei Kühlung eine relativ stärkere Widerstandszunahme im Nierengefäßgebiet gefunden zu haben. Die in der Tabelle VI aufgeführten Werte von LEVY sind jedoch nicht aus Originalangaben, sondern aus der abgebildeten Mittelwertskurve berechnet, welche durch Punkte der stark streuenden Einzelwerte gezogen ist. In den eigenen Versuchen wurden im Gegensatz zu LEVY an der denervierten und isolierten Niere geringere Widerstandsänderungen gefunden als bei der innervierten Niere. Diese Unterschiede wurden durch das Fehlen der nervalen und adrenergischen Einflüsse erklärt. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von BORST (1961), MORALES (1957) und MOYER (1957), welche bei einer vergleichbaren Temperatur (25°C) die gleich große Veränderung des Nierengefäßwiderstandes (120 %) gefunden haben. Die Größenordnung der auf Grund des äußeren

Kältereizes bei Oberflächenhypothermie eintretenden Vasokonstriktion der Nierengefäße auf reflektorisch-nervalem Wege und durch Ausschüttung von Katecholaminen ist schwer zu beurteilen, da sowohl die Reizstärke des Kältereizes als auch die dabei einsetzende Adrenalinausschüttung nicht erfaßt werden kann. Betrachtet man die Veränderungen des Nierengefäßwiderstandes die beim Menschen (MORRIS 1957; GOMBOS et. al. 1926) und Hund (LANGSTON et. al. 1962; WORTHEN et. al. 1962) nach Injektion von Adrenalin bzw. Noradrenalin gemessen wurden, so finden sich nur bei hoher unphysiologischer Dosierung Reaktionen, die der bei direkter starker Kühlung des Nierenarterienblutes auftretenden gleichen. Die adrenergische Komponente der hypothermen Widerstandessteigerung der Nierengefäße dürfte daher bei der hypothermen Vasokonstriktion der Nierengefäße nur zu Beginn der Auskühlung von entscheidendem Einfluß sein. Dasselbe gilt auch für den nerval-reflektorischen Mechanismus. Die Tatsache aber, daß die Verengung der Nierenstrombahn auch noch im Stadium der Hypothermie gefunden wird, in dem (unter 20°C Körpertemperatur) eine generalisierte Lähmung des Vasomotorentonus eintritt (BRENDDEL 1960) und auch die Funktionen adrenergischer Elemente (Nebenniere) erloschen sind (MALMEJAC u. Mitarbeiter 1956) spricht dafür, daß bei der tiefen Hypothermie der von uns gefundene Mechanismus der Widerstandssteigerung durch vasopressorische Substanzen um so größere Bedeutung gewinnt, je stärker die Körpertemperatur abnimmt. Nach den eigenen Versuchen kann somit die "Kältevasokonstriktion" der Nierengefäße durch eine Aufeinanderfolge der besprochenen Mechanismen erklärt werden, in der Reihenfolge; nerval-reflektorisch, Adrenalin- Noradrenalin-Ausschüttung und Freisetzung humoraler Substanzen. Alle drei Faktoren können sich jedoch je nach Grad der Hypothermie überlagern. Unabhängig von diesen Faktoren wirkt das Ansteigen der Blutviskosität im selben Sinne, wenn auch deren Einfluß quantitativ noch nicht beurteilt werden kann (BULLARD, BONHOEFFER und EIGLER, HARVEY, OVERBLICK, VADOT, PEIPER). Teleologisch betrachtet kann die starke Vasokonstriktion der Nierengefäße bei tiefer Hypothermie als sehr zweckmäßige Reaktion angesehen werden; das übereinstimmende Ergebnis der Untersuchungen über die Tubulusfunktion in Hypothermie ist die temperaturabhängige Abnahme der Wasser- und Elektrolyttransorption. (Siehe THAUER und BRENDDEL). Würde keine Vasokonstriktion der Nierengefäße eintreten, so würde bei tiefer Hypothermie auf die Dauer ein beträchtlicher Wasser- und Elektrolytverlust entstehen, der sich vor allem bei der Auskühlung mit Hilfe des extracorporalen Kreislaufs auswirken würde. Biologische Bedeutung kommt der Vasokonstriktion der Nierengefäße beim Winterschläfer zu, tatsächlich haben die Versuche von HONG (1957) gezeigt, daß auch beim Winterschläfer eine "Kältevasokonstriktion der Nierengefäße" eintritt. Hierdurch wird ein starker renaler Wasser- und Elektrolytverlust im Stadium des Winterschlafes vermieden, und ein Aufwachen infolge zu starker Blasenfüllung (KAYSER 1967) verzögert.

T a b e l l e VI

Prozentuale Änderung des Gesamtströmungswiderstandes der Nierengefäße bei verschiedenen Kälteeinflüssen. (Daten aus den Originalangaben oder Abbildungen errechnet).

Autor Jahr	Species	Test	Nierendurchblutung		Nierenarterienwiderstand		Gesamtkreislauf	
			Methode	Prozentuale Änderung %	Ausgangs - Endwert	Prozentuale Änderung %	Druckänderung	
					dyn sec cm ⁻⁵		mm Hg	
MORALES et. al. 1957	Mensch	Oberflächenkühlung Rektaltemperatur 28,1°C	PAH	- 56	11970	+ 108	- 8	
MOYER et. al. 1957	Hund	Oberflächenkühlung Körpertemperatur 26,7°C	PAH	- 72	47082	+ 164	- 28	
BORST 1961	Mensch	30,9°C	PAH	- 61	7213	+ 55	- 13	
	Hund	Extracorporale Zirkulation Gesamtperfusion 100 ml/kg/min Körpertemperatur 20,0°C 15,0°C	direkt direkt	- 62 - 68	38224 38224	+ 128 + 130	+ 0 +	
		60 ml/kg/min Körpertemperatur 20,0°C 15,0°C	direkt direkt	- 53 - 68	54024 54024	+ 93 + 146	+ 0 +	
LEVY 1959	Hund	Perfusion der iso- lierten Niere mit konstantem Druck Bluttemperatur 30,0°C 20,0°C 10,0°C	direkt direkt direkt	- 40 - 65 - 82	3016440 3016440 3016440	+ 66 + 285 + 450	+ 0 + 0 +	

Z u s a m m e n f a s s u n g

1. Ziel der vorliegenden Untersuchungen war, eine Erklärung für die von vielen Autoren gefundene, alle anderen Gefäßgebiete übersteigende Widerstandszunahme im Nierenstromgebiet in Hypothermie zu finden.
In Versuchen an 50 Hunden wurde hierzu das Verhalten des Nierenarteriendruckes auf Einwirkung äußerer und innerer Kältereize und auf lokale Kühlung des Nierenarterienblutes an der innervierten Niere in situ, der denervierten und an der isolierten Niere untersucht. Hierzu wurde die A. renalis kanuliert und mit konstantem, adaequatem Volumen perfundiert.
2. Bei der innervierten Niere in situ führt sowohl ein äußerer Kältereiz als auch eine Abnahme der Bluttemperatur in der A. renalis zu einem starken Anstieg des Nierenarteriendruckes bzw. des Strömungswiderstandes im Nierengefäßgebiet. Derselbe Effekt konnte durch Adrenalin und Noradrenalin in Dosen von 1 /kg Körpergewicht erzielt werden. An der denervierten und isolierten Niere war die Reaktion auf das gekühlte Perfusionsblut und die Drucksteigerung in der Nierenarterie auf Adrenalin und Noradrenalin ebenfalls vorhanden, jedoch im Mittel geringer als an der innervierten Niere.
3. Unter der Wirkung von Dihydroergotamin war die Adrenalin- und Noradrenalinwirkung erloschen, die Reaktion auf das gekühlte Nierenarterienblut jedoch unverändert. Dies spricht dafür, daß der Druckanstieg in der Nierenarterie auf Kühlung des Nierenarterienblutes nicht über adrenergische Elemente zustande kommt.
4. Im Stadium der stärksten Drucksteigerung bei Kühlung des Nierenarterienblutes wurde der Nachweis erbracht, daß im Nierenvenenblut eine Substanz enthalten ist, welche eine pressorische Wirkung im Meerschweinchendarm-Präparat anzeigt.
5. Versuche mit Blutersatzmittel ergaben, daß die Kältevasokonstriktion nicht als rein myogene Reaktion der Nierengefäße auf Kältereiz aufgefaßt werden darf, ebenso wurde der Nachweis erbracht, daß es sich bei der pressorisch wirkenden Substanz nicht um Angiotensin handelt.
6. Die bei extracorporalem Kreislauf entstehende Bluttraumatisierung führt nicht zur Freisetzung von Konzentrationen des Serotonin, Adenosin und von Adenosinphosphaten, die für sich allein als Ursache der Kältevasokonstriktion in Frage kämen.

7. Nach diesen Ergebnissen ist die Kältevasokonstriktion der Nierengefäße in Hypothermie durch das Zusammenwirken verschiedener, von einander unabhängiger Einflüsse erklärbar. Im Stadium sehr tiefer Auskühlung kommt dem Mechanismus der Freisetzung vasopressorischer Substanzen die größte Bedeutung zu.

L i t e r a t u r :

- ALBRECHT K. F. Hämodynamik der Niere bei extracorporaler Zirkulation in Normothermie und Hypothermie um 10°C
Bruns Beitr. klin. Chir. 206: 123, 1963
- Hämodynamik der Niere bei extracorporaler Zirkulation in Normothermie und Hypothermie um 10°C (Tierexperimentelle Untersuchungen)
Habil. Schrift Köln, o. D.
- BEATON J. R. and A note on the effects of hypothermia on enzyme activities in the rat.
ORME T.
Canad. J. Biochem. 39, 1649 - 1652 (1961).
- BERGMEYER H. U. Methoden enzymatischer Analysen,
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1962
- BONHOEFFER K. Bestimmung der Viscosität von Rinderblut für Hämatokritwerte von 0 - 90 % bei Temperaturen von 8 - 38 °C.
Pflügers Arch. 273, 579 (1961).
- BONHOEFFER K. Experimentelle Untersuchungen zum Verhalten des gesamten Kreislaufwiderstandes bei tiefer Hypothermie in extracorporaler Zirkulation.
EIGLER F. W.
GEHL H. und
PEIPER H. J.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 298: 824 (1961)
- BORST H. G. Experimentelle Untersuchungen bei kombinierter Anwendung von extracorporaler Zirkulation und tiefer Hypothermie.
Habil. Schrift, München 1961.
- BRENDEL W. Die Bedeutung der Hirntemperatur für die Kältegegenregulation. III. Der Einfluß der Hirntemperatur auf den Kreislauf des Hundes.
Pflügers Arch. 270: 648 (1960)

- B JLLARD R. W. Cardiac output of the hypothermic rat.
Am. J. Physiol. 196, 415 (1959).
- CERLETTI A. Protektive Wirkung von CCK 179 (Hydergin)
BIRCHER R. und auf die Entstehung der corticalen Nieren-
ROTHLIN E. ischämie (sog. Oxfordshunt).
Helv. Physiol. Acta Vol 7, C7 - C8 (1949).
- DE MARIA W. J. A. Effect of magnesium sulfate on the alterations
HARRIS J. S. in renal dynamics induced by intravenous
hemoglobin.
Am. J. Physiol. 182: 1041 (1960).
- DE MARIA W. J. A. Effect of liver on changes in renal dynamics
caused by lysed red blood cells.
Am. J. Physiol. 198: 1041 (1960).
- DE MARIA W. J. A. Effect of homologous blood components and
heterologous lysed red blood cells on dog renal
dynamics.
Proceedings Soc. exp. Biol. a. Med. vol.
108 (1961),
- DE WALL R. A. Certain blood changes in patients undergoing
LONG D. M. extracorporeal Circulation.
J. Thoracic. Surg. 37: 325 (1959)
- GEMILL S. A. and
LILLEHEI C. W.
- EMANUEL D. A. Local effect of serotonin in renal vascular
SCOTT J. resistance and urine flow rate.
Am. J. Physiol. 196: 1122 (1959).
- COLLINS R. and
HADDY F. J.
- FOLKOW und UVNES persönliche Mitteilung von Brendel.
- GOETZ R. H. Hemodynamic effects of selective pulmonary
ROHMAN M. hypothermia.
J. Thoracic and Cardiovas. Surg. 45: 574 (1963)
- GOETZ V. M. and
STATE D.

- GOMBOS E. A. Reactivity of renal and systemic circulations to
HULET W. H. vasoconstrictor agents in normotensive and hyperten-
BOPP P. GOLDRING W. sive subjects.
BALDWIN D. S. and J. of. clin. Invest. Vol. 41, 203 (1962)
CHASIS H.
- GRUPP G. Über die Autoregulation der Nierendurchblutung
HEIMPEL H. und Pflügers Arch. 269, 149 (1959).
HIERHOLZER K.
- HADDY F. I. Effects of elevation of intraluminal pressure on renal
 vascular resistance.
 Circ. Res. Vol IV, 659 (1956).
- HADDY F. Effect of change in renal venous pressure upon renal
SCOTT I. vascular resistance, urine and lymph flow rates.
FLEISHMAN M. and Am. J. Physiol. 192, 87 (1958).
EMANUEL D.
- HARDISTY R. M. 5 - Hydroxytryptamin in normal human platelets.
STACEY R. S. J. Physiol. 130: 711 (1955).
- HARVEY R. B. Effect of temperature on function of isolated dog
 kidney.
 Am. J. Physiol. 197, 181 (1959).
- HELANDER C. G. The effect of selective catheterization of the renal
PERSSON F. and artery upon renal function in dog.
ADHEIM A. Acta physiol. scand. 44, 1 (1958).
- HINES H. E. and The cold pressure test for measuring the reactivity
BROWN G. E. of the blood pressure; Data concerning 571 normal
 and hypertensive subjects.
 Amer. Heart J. 11, 1 (1936).
- HINSHAW L. B. Pre- and postglomerular resistance changes in the
FLAIG R. B. isolated perfused kidney.
CARLSON C. H. and Am. J. Physiol. 199, 923 (1960)
THUONG N. K.

- HINSHAW L. B. and
WORTHEN D. M. Role of intrarenal venous pressure in the regulation of renal vascular resistance.
Circ. Res. Vol. IX, 1156 (1961).
- HINSHAW L. B.
PAGE B. B.
BRAKE C. M. and
EMERSON jr. T. E. Mechanisms of intrarenal hemodynamic changes following acute arterial occlusion.
Am. J. Physiol. 205: 1033 (1963).
- HIX E. L. and
KEHL H. Uretero - renal reflex facilitating renal vasoconstrictor responses to emotionale reflex.
Am. J. Physiol. 192, 191 (1958).
- HOLLENBERG M.
PRUETT R. and
THAL A. Vasoactive substances liberated by prolonged bubble oxygenation.
Journ. of Thoracic and Cardiovasc. Surgery 45: 402 (1963).
- HOLTZ P. Allgemeine Physiologie der nervalen und humoralen Regulation des Kreislaufs.
Verh. Dtsch. Gesell. f. Kreisl. Forschung 25. Tagung Bad Nauheim 1959
Steinkopff-Verlag Darmstadt 1959.
- HONG S. K. Renal function during hypothermia and hibernation.
Am. J. Physiol. 188: 137 (1957).
- HUMPHREY I. H. and
JAQUES R. The histamine and serotonin content of the plates and polymorphonuclear leukocytes of various species.
J. Physiol. 124: 305 (1954).
- KAYSER Ch. The Physiology of natural hibernation.
Pergamon Press, Oxford-London-New York-Paris 1961.

- LANGSTON J. B.
GUYTON A. G.
DE POYSTER I. H.
ARMSTRONG G. G.
- Changes in renal function resulting from norepinephrine infusion.
Am J. Physiol. 202: 893 (1962).
- LEVY M. N.
- Relative influence of variations in arterial and venous pressures on resistance to flow.
Am. J. Physiol. 192: 164 (1958).
- LEVY M. N.
- Oxygen consumption and blood flow in the hypothermic perfused kidney.
Am. J. Physiol. 197: 1111 (1959).
- LOCHNER W. und
OCHWADT B.
- Über die Beziehung zwischen art. Druck und Blutfüllung an der isolierten Niere des Hundes.
Pflügers. Arch. 258: 275 (1954).
- MALMEJAC J.
NEVERRE G. et
MONTERO M.
- Sur L'activité des centres nerveux vasomoteurs et adrénalino-sécréteurs en hypothermie.
C. R. Soc. Biol. Paris 150: 378 (1956).
- MERRIL I. P.
MURRAY I. E.
TAKACS F. J.
HAGER E. B.
WILSON R. E.
DAMMIN G. J.
- Successful transplantation of kidney from a human cadaver.
The Journal of the Am. Med. Ass. 185: 347 (1963)
- MORALES P.
CARBERY W.
MORELLO A. und
MORALES G.
- Alterations in renal function during hypothermia in man.
Ann. Surg. Vol. 145, 488 (1957).
- MORRIS G. C.
- Acute and chronic anuria: renal response to vasopressor agents and the use of artificial dialysis.
Med. Record a. Annals (Houston/Texas)
Vol. L I, 296 (1957).

- MOYER J. H.
MORRIS G. und
DE BAKEY M.
Hypothermia: I. Effect on renal hemodynamics and on excretion of water and electrolytes in dog and man.
Ann. Surg. 145, 26, (1957).
- MUKHERJEE S. R.
Effect of bladder distension in arterial blood pressure and renal circulation; role of splanchnic and buffer nerves.
J. of Physiol. 138, 307 (1957).
- NIZET A.
CUYPERS Y.
MASSILLOU L. et
LAMBERT S.
Mise en évidence de facteurs réduisant le débit sanguin rénal et libérés par les hématies.
Arch. int. Physiol. 65: 568 (1957).
- OCHWADT B.
Zur Selbststeuerung des Nierenkreislaufs.
Pflügers Arch. 262, 207 (1956).
- OVERBECK W.
Blood viscosity during deep hypothermie in L'hypothermie profonde en chirurgie cardiaque et extra-cardiaque.
Int. Sympos. Paris 1961, Unesco.
- OVERBECK W.
Extracorporeal circulation combined with deep hypothermia.
Surg. 49: 763 (1961 b).
- PAGE I. H. and
TAYLOR R. D.
Sensitization to the pressor action of epinephrine (Adrenalin).
J. Am. Med. Assoc. 135, 348 (1947).
- PEIPER H. J.
Tierexperimentelle Untersuchungen über die "apparente" Viskosität des Blutes und den Strömungswiderstand des Gesamtorganismus in extracorporealer Zirkulation bei Temperaturen um 37 und 10 °C.
Habil. Schrift, Köln (1962).
- ROTHLIN E.
CERLETTI A. und
BIRCHER R.
Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung renaler Ischämien durch Hydergin.
Arch. für exp. Pathologie u. Pharmakologie 219, 219 (1953).

SARAJAS H. S. S.
KRISTOFFERSSON R.
FRICK M. H.

Release of Adenosin Triphosphate and serotonin from injured cellular blood elements in extracorporal circuits.

Nature 184: 1127 (1959)

TAKACS L. and
VAJDA V.

Effect of serotonin on cardiac output and organ blood flow of rats.

Am. J. Physiol. 204: 301 (1963).

THAUER R. und
BRENDEL W.

Hypothermie.

Progr. Surg. Vol. 2, 73 (Karger, Basel/New York) (1962).

TRUETA J.
BARCLAY A. A.
DANIEL P. M.
FRANKLIN K. J. und
PRICHARD M. L.

Studies of the renal circulation.

Oxford 1957, Blackwell.

VADOT L.

Influence de l'hypothermie sur la viscosité et la résistance périphérique in L'hypothermie profonde en chirurgie cardiaque et extra-cardiaque.

Int. Sympos. Paris 1961, Unesco.

WERLE E.
BAUMEISTER K. und
SCHMAL A.

Über das reninähnliche Enzym der Glandula submaxillaris der weißen Maus.

Naunyn-Schmiedberg's Arch. exp. Path. und Pharmak. 244: 24 (1962).

WERLE E.

Über den Wirkungsmechanismus der blutdrucksteigernden Substanz aus der Glandula submaxillaris der weißen Maus.

Naturwissenschaften 48: 104 (1961)

WERLE E. und
VOGEL R.

Zur Kenntnis der blutdrucksteigernden Substanz aus der Glandula submaxillaris der weißen Maus.

Ztschrift. Vitamin-, Hormon- und Fermentforsch. 11: 245 (1960/61).

- WERLE E. Über ein blutdrucksteigerndes Prinzip in Extrakten aus
VOGEL R. und der Glandula submaxillaris der weißen Maus.
GÖLDEL F. Naunyn-Schmiedberg's Arch. Exp. Path. und Pharmak.
 230: 236 (1957).
- WORTHEN D. M. Response of isolated perfused dog kidneys to epinephrine.
ANDERSON Q. N. and Am. J. Physiol. 202: 97 (1962).
HINSHAW L. B.

Lebenslauf

Der Verfasser wurde am 16. 3. 1937 als zweites Kind des praktischen Arztes Dr. med. Wilhelm Meßmer und dessen Ehefrau Ilse, geb. Buchberger in Breisach am Rhein geboren. Seine Jugend verbrachte er in Allensbach/Bodensee, wo er auch die Volksschule besuchte. Im Herbst 1948 trat er in das A. v. Humboldt-Gymnasium in Konstanz/Bodensee ein, woselbst er 1957 die Reifeprüfung ablegte.

Das Medizinstudium begann der Verfasser im Herbst 1957 an der Universität München und setzte es an der Universität Würzburg fort. Dort bestand er 1959 die naturwissenschaftliche und 1960 die ärztliche Vorprüfung.

Nach je einem Semester an den Universitäten Kiel, Tübingen und der Freien Universität Berlin setzte er sein klinisches Studium in München fort. Im Sommer 1963 legte er in München das medizinische Staatsexamen ab und ist seither als Medizinalassistent an der experimentellen Abteilung der Chir. Univ. Klinik München tätig.

Herrn Prof. Dr. R. Zenker möchte ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes an seiner Klinik danken.

Herrn Priv. Doz. Dr. W. Brendel verdanke ich die Einführung in das Gebiet der Hypothermie und wertvolle Hinweise im Verlaufe der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. M. Schmidt - Mende, der mich in die experimentelle Arbeit einführte und mich vertrauensvoll an seinen Untersuchungen beteiligte, in deren Rahmen die vorliegenden Ergebnisse ermittelt wurden.

